

Aus der Medizinischen Universitätsklinik

Direktor: Professor Dr. med. Kochsiek

Katecholaminsatz des Herzens bei normaler und gestörter

• Funktion des Herzens

Inaugural-Dissertation

Zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von

Bernhard Krämer

aus Heidelberg

Würzburg, Februar 1984

UBR069025053335



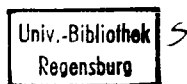
T 8 4 / 7 0 8

23/x

6. 299 335

Referent:	Professor Dr. med. G. Liebau
Korreferent:	Professor Dr. med. K. Kochsiek
Dekan:	Professor Dr. med. V. ter Meulen

Tag der mündlichen Prüfung: 20.02.1984



Der Promovend ist Arzt.

6. 299 335

Meinen Eltern in Dankbarkeit

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
Einleitung	1 - 2
Methodik und Patientenkollektiv	3 - 5
Ergebnisse	6 - 28
Diskussion der Methodik und des Patientengutes	29 - 33
Diskussion der Ergebnisse	34
Plasmakatecholaminspiegel und Hämodynamik	35 - 37
Histologie und NoradrenalinKonzentration im Herzmuskel	38 - 39
Netto-Veränderungen von Katecholaminen bei der Herz- oder Lungenpassage?	40 - 43
Zusammenfassung	44
Literaturverzeichnis	45 - 53

E I N L E I T U N G

Wegbereitend bei der Erforschung der kardialen Sympathicuswirkung war Otto Loewi. 1921 stimulierte er die sympathischen Nerven ("Acceleransfasern") eines isolierten, perfundierten Krötenherzens. Die Herzfrequenz und die Kontraktionskraft nahmen zu. Die sympathische Stimulation führte auch zur Freisetzung einer sympathomimetischen Substanz in die Perfusionsflüssigkeit.

Von Euler zeigte 1946, daß Noradrenalin der sympathomimetische Bestandteil im Rinderherz ist; 1948 bewies er die Existenz von Noradrenalin in der sympathischen Nervenendigung.

Chidsey et al. bestimmten 1963 Noradrenalin im Herzmuskel. Patienten mit Herzinsuffizienz zeigten einen verminderten Noradrenalinegehalt im Myokard verglichen mit Patienten ohne Herzinsuffizienz.

Chidsey et al. (1962, 1965) wiesen auf das Vorliegen einer erhöhten sympathischen Aktivität bei Herzinsuffizienz hin.

Physiologischerweise führt sympathische Stimulation mit neuraler Freisetzung von Noradrenalin zu folgenden Wirkungen:

- a) arterielle Vasokonstriktion zur Aufrechterhaltung des Blutdrucks
- b) venöse Vasokonstriktion um eine ausreichende Herzfüllung zu gewährleisten
- c) Herzfrequenz- und Kontraktilitätssteigerung um ein ausreichendes Herzzeitvolumen zu gewährleisten
- d) renale Vasokonstriktion um die Wasser- und Kochsalzausscheidung zu vermindern (Cohn et al., 1981).

Bei der Herzinsuffizienz führt die Stimulation des sympathischen Nervensystems zu veränderten kardiovaskulären Bedingungen. Die Erhöhung des peripheren Widerstandes vermindert das Herzzeitvolumen weiter, die arterielle und venöse Vasokonstriktion führt zu zunehmender Erhöhung des intra- und auch des extrazellulären Volumens, die renale

Vasokonstriktion vermindert die Urinproduktion mit weiterer Volumenzunahme, die positiv inotrope und chronotrope Wirkung des sympathischen Nervensystems kann häufig bei vorgeschädigtem Herz (z.B. bei Vorliegen einer Koronarsklerose) nicht in Mehrleistung umgesetzt werden. (Cohn et al., 1981)

Gute Erfolge bei der Behandlung der Herzinsuffizienz durch Vasodilatoren unterstreichen die pathogenetische Relevanz der Vasokonstriktion bei Ausbildung und Aufrechterhaltung der Herzinsuffizienz.

Ziel der vorliegenden Arbeit war, unter besonderer Berücksichtigung des adrenergen Nervensystems, pathophysiologische Zusammenhänge und Veränderungen bei eingeschränkter Herzfunktion zu untersuchen. Die Hämodynamik und die Plasma- und Myokardkatecholaminkonzentrationen von Patienten mit beziehungsweise ohne eingeschränkte Herzfunktion wurden verglichen.

METHODIK UND PATIENTENKOLLEKTIV

Für die Bestimmung der Katecholaminkonzentrationen im Plasma und im Herzmuskel fand eine Modifikation der Methode von Mosè Da Prada und Gerhard Zürcher Verwendung. (Da Prada, Zürcher, 1976)

Das Prinzip des Assays besteht in der enzymatischen 3-O-Methylierung der drei Katecholamine in Gegenwart des Methylendonators S-Adenosyl-Methionin (Methyl ^3H) = ^3H -SAM durch das Enzym Catechol-O-Methyltransferase (COMT). Es entstehen ^3H -Metanephrin, ^3H -Normetanephrin und ^3H -Methoxytyramin, durch selektive Extraktion und anschließende Dünnschichtchromatographie werden sie isoliert. Die Oxidation von ^3H -Metanephrin und ^3H -Normetanephrin zu Vanillin stellt hierbei einen wichtigen Schritt zur Abtrennung unspezifischer Radioaktivität dar. Die schematische Darstellung in Abbildung 1 dient der Verdeutlichung der Hauptschritte. Zur Herstellung der Catechol-O-Methyl-Transferase wurde das von Coyle und Henry 1973 angegebene Verfahren benutzt, eine Modifikation der von Da Prada verwendeten Methode (Axelrod, Tomchick, 1958).

Die Volumina der Mittel zur Extraktion der Katecholamine oder zur Abtrennung unspezifischer Radioaktivität wurden, verglichen mit Da Prada, auf ein Drittel bis ein Fünftel vermindert. Die Handhabung des Assays wurde durch die kleinen Volumina erleichtert, es wurde auch möglich, auf den Schritt der Verdampfung der wässrigen Phase zu verzichten. Die wässrige Phase (150 μl) wurde direkt auf Dünnschicht-Chromatographie-Platten aufgetragen. Zusätzlich zur ersten Chromatographie wurde ein zweiter Chromatographieschritt nach Drehen der Platten um 90° durchgeführt. (Ben-Jonathan, Porter, 1976)

S-Adenosyl-L-Methionin-Methyl- ^3H wurde in um das zehnfache erhöhter spezifischer Radioaktivität verwendet.

Zur Bestimmung der Katecholaminkonzentrationen wurde ein interner Standard benutzt.

Die Herzmuskelbiopsien wurden in 1 ml physiologischer Kochsalzlösung unter Zusatz des üblichen Oxidationsschutzes und dauernder Kühlung

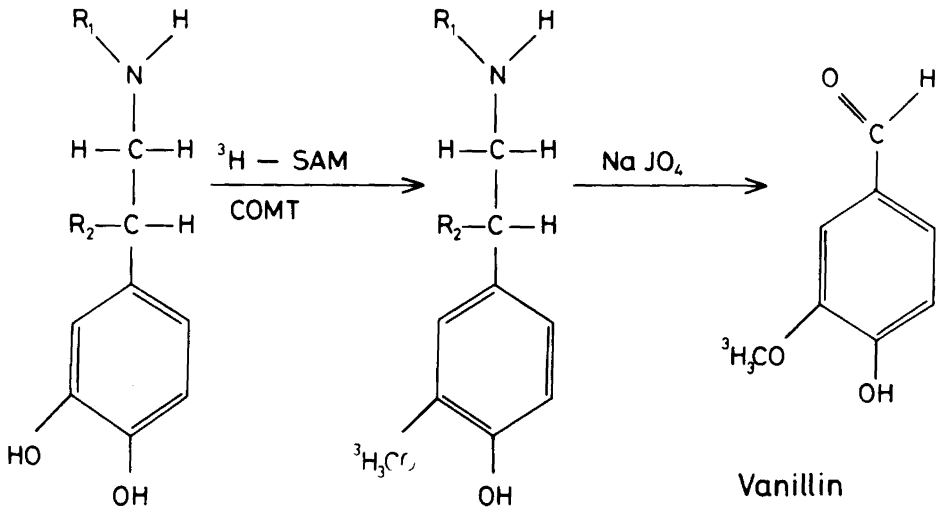


Abb. 1: Darstellung der Hauptschritte des Assays

Noradrenalin: $R_1 = H$ $R_2 = OH$

Adrenalin: $R_1 = CH_3$ $R_2 = OH$

Dopamin: $R_1 = R_2 = H$

homogenisiert (mechanisch mit einem Glashomogenisator und zusätzlich Ultraschallhomogenisation). Die Homogenisate wurden wie die Plasma-proben bei $-20^\circ C$ aufbewahrt.

Die Eiweißbestimmung der Herzmuskelbiopsien erfolgte an Hand der von Lowry angegebenen Methode. (Lowry et al., 1951)

Untersucht wurden insgesamt 40 Patienten, davon waren 12 weiblichen und 28 männlichen Geschlechts. Das Durchschnittsalter betrug 48,7 Jahre (48,6 Jahre bei den Frauen). Nähere Einzelheiten über die Patienten sind der Tabelle 1 zu entnehmen.

Bei sämtlichen Patienten wurde in der Kardiologischen Abteilung der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg eine diagnostische Herzkatheteruntersuchung durchgeführt: Eingehen rechtsinguinal mit perkutaner Punktion der Arteria und Vena femoralis nach Seldinger. Die Rechtsherzkatheterisierung wurde mit einem Swan-Ganz-Thermodilutionskatheter vorgenommen, die Linksherzkatheterisierung mittels eines Pigtailkatheters. Die selektive Koronarangiographie fand statt unter Verwendung der Judkinstechnik.

Die üblichen hämodynamischen Routineparameter, inklusive Herzminutenvolumen und Sauerstoffsättigung der Arteria pulmonalis, wurden im Verlauf der Herzkatheteruntersuchung bestimmt.

Bei zwölf Patienten mit unauffälligen Kranzgefäßen wurden, zur weiteren Abklärung der Grunderkrankung, Myokardbiopsien aus dem linken Ventrikel entnommen. Alle Biopsien wurden histopathologisch untersucht und der Gehalt an Katecholaminen bestimmt.

Insgesamt wurde bei 34 Patienten Blut aus der Aorta, bei 28 Patienten Blut aus der Arteria pulmonalis und bei 24 Patienten Blut aus dem Sinus coronarius abgenommen und daraus die Katecholaminkonzentrationen bestimmt. Blutentnahme an zwei bzw. allen drei Entnahmeorten wurden jeweils gleichzeitig vorgenommen.

ERGEBNISSE

Patient	Pulmonal- kapillar- mittel- druck mm Hg	Pulmonal- arterien- mittel- druck mm Hg	Enddia- stolischer Druck (LV) mm Hg	NoradrenalinKonzentration			
				Aorta pg/ml	Arteria pulm. pg/ml	Sinus Coro. pg/ml	Myo- kard ng/g Protein
1	10	16	16	256	248	-	2370
2	6	14	21	-	455	-	136
3	3	10	11	255	188	-	1385
4	5	12	6	172	129	183	1139
5	1	11	6	211	172	166	1077
6	9	17	-	261	261	-	257
7	10	18	18	218	229	-	-
8	3	14	17	238	287	349	-
9	-	-	12	467	-	555	-
10	6	13	13	203	-	205	-
11	6	16	10	328	-	377	-
12	15	21	15	276	215	-	237
13	19	26	27	294	206	-	40
14	6	16	16	323	270	-	174
15	3	6	10	336	-	-	62
16	14	20	26	754	757	661	199
17	19	18	32,5	365	-	287	285
18	13	17	13,5	264	208	215	-
19	16	29	18,5	612	414	-	-
20	-	-	11	300	275	457	-

Tabelle 1: Häodynamische Daten sowie Plasma- und Myokard-
katecholamine, histopathologische Ergebnisse der
Myokardbiopsien und Alter der untersuchten Patienten.

Patient	Pulmonal- kapillar- mittel- druck mm Hg	Pulmonal- arterien- mittel- druck mm Hg	Enddia- stolischer Druck (LV) mm Hg	Noradrenalin-konzentration		
				Aorta pg/ml	Arteria pulm. pg/ml	Sinus coro. pg/ml
21	4	16	11	288	232	337
22	4	15	7	234	-	452
23	4	9	9	275	109	136
24	-	-	17	417	-	171
25	12	17	20	304	-	388
26	-	-	23	379	416	-
27	4	13	8	186	130	131
28	11	14	27	288	-	400
29	-	18	19	219	244	246
30	6	13	12	-	171	154
31	13	22	24	275	249	228
32	14	17	26	439	370	495
33	3	15	-	186	-	237
34	1	9	-	-	142	-
35	6	15	14	186	-	225
36	8	16	6	-	576	-
37	25	58	14	-	97	-
38	20	36	20	303	376	-
39	3	8	6	-	231	-
40	11	23	12	244	-	257

Tabelle 1

Patient	Alter	Geschl.	Herz- kathe- terbe- fund	Aus- wurf- frak- tion %	Adrenalin-konzentration			
	Jahre				Aorta pg/ml	Art. pulm. pg/ml	Sinus coro. pg/ml	Myo- kard ng/g Protein
1	53	m	Normal	72,8	102	108	-	487
2	51	f	Normal	70	-	262	-	53
3	50	f	Normal	76,4	189	137	-	164
4	44	m	Normal	88	129	129	79	1759
5	39	m	Normal	67	249	96	54	610
6	57	m	Normal	70	71	76	-	20
7	44	f	Normal	63	121	192	-	-
8	63	m	Normal	75	171	132	48	-
9	46	f	Normal	-	-	-	149	-
10	51	m	Normal	67	114	-	98	-
11	56	m	Normal	70	90	-	56	-
12	52	m	COCM	72	114	81	-	80
13	32	m	COCM	32	40	79	-	23
14	55	f	COCM	25	89	167	-	103
15	40	m	COCM	50	243	-	-	27
16	34	m	COCM	21,4	456	303	385	65
17	26	m	COCM	21	92	-	51	102
18	46	m	COCM	31	101	101	66	-
19	44	f	COCM	66	60	69	-	-
20	32	m	COCM	42	127	121	105	-

Tabelle 1

Patient	Alter	Geschl.	Herz- kathe- terbe- fund	Aus- wurf- frak- tion %	Adrenalin-konzentration		
	Jahre				Aorta pg/ml	Arteria pulm. pg/ml	Sinus Coron. pg/ml
21	56	m	KHK	36,3	157	73	84
22	57	m	KHK	89	157	-	148
23	43	f	KHK	73	93	39	35
24	64	m	KHK	85	483	-	159
25	55	m	KHK	32	188	-	179
26	45	m	KHK	64,3	205	193	-
27	61	m	KHK	63	194	109	87
28	50	m	KHK	32,9	79	-	65
29	56	m	KHK	73	147	126	74
30	39	m	KHK	62	-	129	134
31	49	m	KHK	54,9	64	98	39
32	38	m	AI	63	183	211	195
33	56	m	AI	-	158	-	147
34	55	m	AI	-	-	78	-
35	43	f	AI	59	48	-	63
36	60	f	MI	68	-	264	-
37	59	f	MI	-	-	41	-
38	60	m	MI	67	32	15	-
39	41	f	MI	46	-	99	-
40	48	f	MI + Mitral stenose	60	182	-	83

Tabelle 1

Pat.	HZV	HI	TPR	Dopaminkonzentration				Befund der Histopatho- logie der Myo- kardbiopsien
	l/min	l/min ·m ²	mmHg · min·m ² ↓	Aorta pg/ml	Art. pulm. pg/ml	Sinus Cor. pg/ml	Myo- kard ng/g Pro- tein	
1	6,99	3,95	-	158	136	-	381	unauffällig
2	3,72	2,16	45,83	-	257	-	55	unauffällig
3	4,09	2,43	45,68	79	52	-	436	leichte Fibrose
4	6,9	3,30	29,39	162	508	120	949	leichte Hypertrophie
5	5,2	2,83	-	184	81	48	351	unauffällig leichte Fibrose
6	8,6	4,60	19,57	113	141	-	310	unauffällig
7	6,4	4,10	21,22	35	26	-	-	-
8	7,17	3,86	29,02	122	103	62	-	-
9	-	-	-	167	-	43	-	-
10	5,17	2,81	40,21	216	-	252	-	-
11	5,47	3,18	27,04	193	-	174	-	-
12	6,96	3,33	28,23	127	132	-	190	1. Hypertrophie 1. Fibrose
13	4,4	2,01	52,24	46	95	-	48	Endokard- fibrose
14	4,6	2,57	40,08	231	295	-	46	Hypertrophie
15	4,5	2,42	38,43	197	-	-	182	unauffällig
16	4,69	2,61	30,65	796	476	891	233	unauffällig
17	6,45	3,12	-	122	-	135	320	fragliche Myokarditis
18	5,32	2,52	42,86	102	75	74	-	-
19	5,03	3,07	27,69	161	117	-	-	-
20	-	-	-	109	121	274	-	-

Tabelle 1

Patient	HZV	HI	TPR	Dopaminkonzentration		
	l/min	l/min · m ²	mmHg · min·m ²	Aorta pg/ml	Arteria pulm. pg/ml	Sinus Coron. pg/ml
21	6,1	3,23	30,96	53	47	28
22	5,0	3,03	43,89	91	-	91
23	4,24	2,37	45,15	75	23	47
24	-	-	-	339	-	123
25	3,86	2,18	49,54	213	-	271
26	-	-	-	751	749	-
27	6,00	3,08	-	144	72	45
28	3,95	2,16	40,74	202	-	280
29	-	-	-	95	115	118
30	7,27	3,77	21,49	-	135	141
31	4,64	2,48	-	78	162	77
32	6,00	3,05	-	294	247	293
33	-	-	-	130	-	166
34	3,6	2,22	46,85	-	132	-
35	4,42	2,82	-	130	-	158
36	-	-	-	-	207	-
37	2,96	1,77	-	-	57	-
38	6,57	3,75	-	-	-	-
39	4,66	2,84	-	-	110	-
40	6,05	3,54	-	310	-	131

Tabelle 1

Die Einteilung der Patienten in Tabelle 1 in Gruppen wurde nach dem Befund, der bei der Herzkatheteruntersuchung gewonnen wurde, vorgenommen. Die Patienten der COCM-Gruppe haben beginnende bis schwere kongestive Kardiomyopathien, die KHK-Gruppe besteht aus Koronarkranken unterschiedlicher Schweregrade (mit oder ohne vorliegende Herzinsuffizienz), dasselbe gilt für die Gruppe von Patienten mit Herzvitien. Unter dem Begriff "Normal" wurden Patienten mit unauffälligen Befunden und Patienten mit geringfügigen pathologischen Veränderungen (z.B. mäßiggradige arterielle Hypertonie) subsumiert.

Für einige häufig gebrauchte Begriffe werden folgende Abkürzungen verwendet:

Noradrenalin:	NA	Konzentration:	C
Adrenalin:	A	Noradrenalkonzentration:	C _{NA}
Dopamin:	DA		
Pulmonalkapillarmitteldruck:	PC-Druck		
Pulmonalarterienmitteldruck:	PA-Druck		
Enddiastolischer linksventrikulärer Druck:	LVED-Druck		
Auswurffraktion:	EF	Mitralinsuffizienz:	MI
Herzzeitvolumen:	HZV	Aorteninsuffizienz:	AI
Herzindex:	HI		
peripherer Widerstand:	TPR		
Kongestive Kardiomyopathie:	COCM		
Koronare Herzkrankheit:	KHK		

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten wurden nach dem Verhalten des PC-Druckes (als Kriterium für die Funktion des linken Ventrikels) in zwei Gruppen aufgeteilt.

Gruppe I: Patienten ohne Einschränkung der Funktion des linken Ventrikels mit einem PC-Druck < 13 mm Hg

Gruppe II: Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion mit einem PC-Druck ≥ 13 mm Hg (Grossman, 1980).

	C _{NA} + Standard- abweichung pg/ml Aorta Art. Sinus pulm.cor.			C _A + Standard- abweichung pg/ml Aorta Art. Sinus pulm.cor.			C _{DA} + Standard- abweichung pg/ml Aorta Art. Sinus pulm. cor.		
Gruppe I	250 +12 n=19	216 +24 n=14	267 +30 n=14	139 +13 n=19	123 +15 n=14	91 +12 n=14	144 +14 n=18	143 +35 n=14	135 +23 n=14
Gruppe II	410 +64 n=8	346 +76 n=7	377 +87 n=5	139 +48 n=8	135 +33 n=7	147 +66 n=5	216 +87 n=8	186 +53 n=7	294 +154 n=5

Tabelle 2: Katecholaminkonzentrationen von Gruppe I und II im Blut der Aorta, der Arteria pulmonalis und des Sinus coronarius.

Die Plasma-C_{NA} in der Aorta ist in Gruppe II signifikant höher als in Gruppe I siehe Tabelle 2 und Abb. 2.

Aufgrund der kleinen Fallzahl (insbesondere in Gruppe II) ist der Unterschied der Plasma-C_{NA} zwischen Gruppe I und Gruppe II im Blut der Arteria pulmonalis und des Sinus coronarius statistisch nicht signifikant.

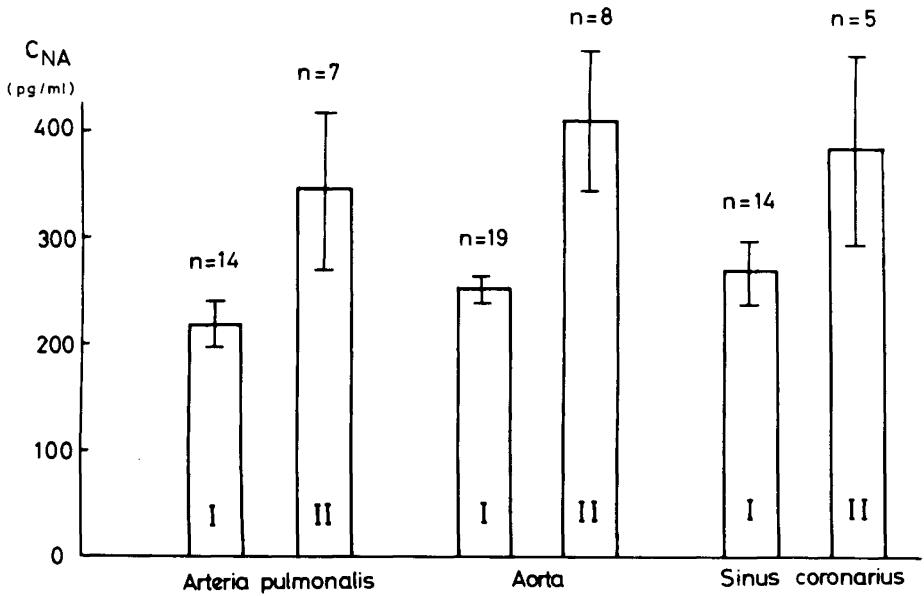


Abb. 2: Gegenüberstellung der C_{NA} von Gruppe I und II im Blut der Arteria pulmonalis, der Aorta und des Sinus coronarius.

Innerhalb der Gruppe I bzw. der Gruppe II wurden, mit Hilfe des gepaarten t-Tests, die Katecholaminkonzentrationen in der Aorta, der Arteria pulmonalis und dem Sinus coronarius auf Unterschiede untersucht.

Gruppe I: C_{NA} in der Aorta ist signifikant höher als C_{NA} der Arteria pulmonalis ($p < 0,025$), C_{NA} des Sinus coronarius ist signifikant ($p < 0,05$) gegenüber C_{NA} der Arteria pulmonalis erhöht.
Kein signifikanter Unterschied besteht zwischen C_{NA} der Aorta und des Sinus coronarius.

Gruppe II. C_{NA} in der Aorta ist signifikant höher als C_{NA} in der Arteria pulmonalis ($p < 0,025$).
Keinen signifikanten Unterschied gibt es zwischen C_{NA} in Sinus coronarius und C_{NA} der Aorta bzw. der Arteria pulmonalis.

Gruppe I: C_A im Sinus coronarius ist signifikant niedriger als C_A in der Aorta ($p < 0,005$) bzw. C_A in der Arteria pulmonalis ($p < 0,05$).
Kein signifikanter Unterschied besteht zwischen C_A in der Aorta und C_A der Arteria pulmonalis.

Gruppe II: Ein signifikanter Unterschied besteht lediglich zwischen C_A der Aorta und C_A im Sinus coronarius, wobei C_A der Aorta höher als C_A des Sinus coronarius ist ($p < 0,05$).

Zwischen C_{DA} in Aorta, Arteria pulmonalis und im Sinus coronarius gibt es für beide Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

Es bestehen signifikante Beziehungen zwischen dem PA-Druck und dem Logarithmus der C_{NA} der Aorta ($p < 0,05$) bzw. der Arteria pulmonalis ($p < 0,01$) (Abb. 3 und 4). Wenn man die Patienten mit Mitralinsuffizienz mit einbezieht ist nur die Beziehung zwischen dem PA-Druck und dem Logarithmus der C_{NA} der Aorta signifikant ($p < 0,05$).

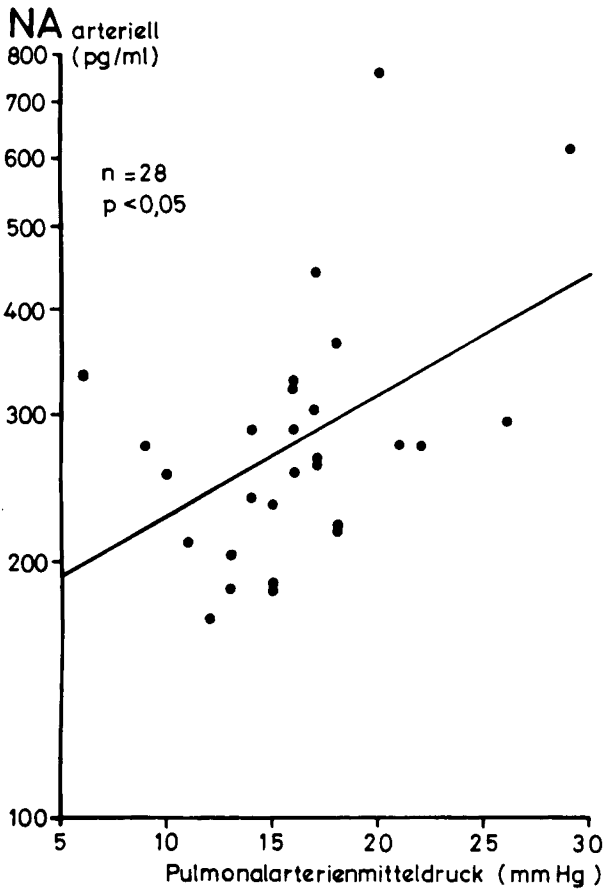


Abb. 3: Beziehung zwischen der Noradrenalinkonzentration in der Aorta und dem PA-Druck.

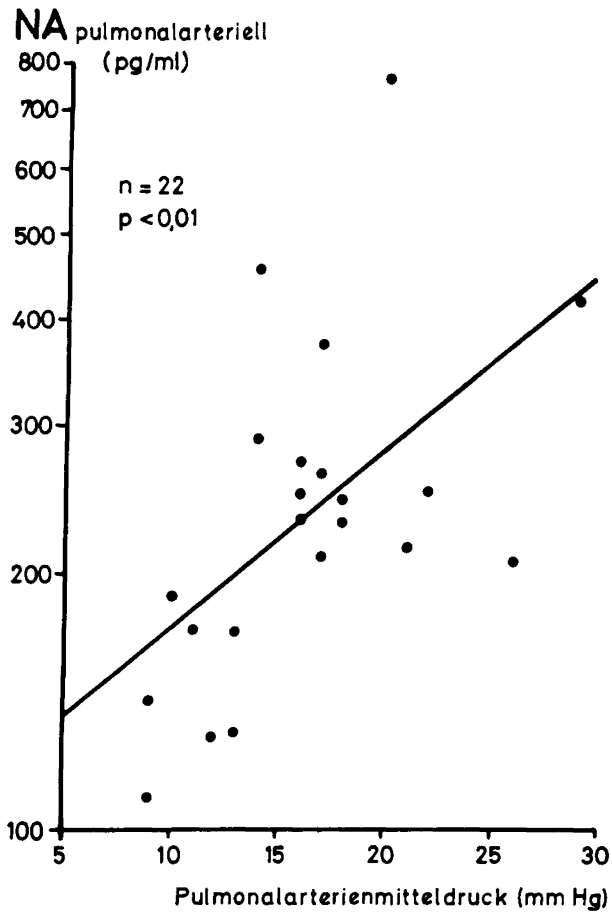


Abb. 4: Beziehung zwischen der NoradrenalinKonzentration in der Arteria pulmonalis und dem PA-Druck.

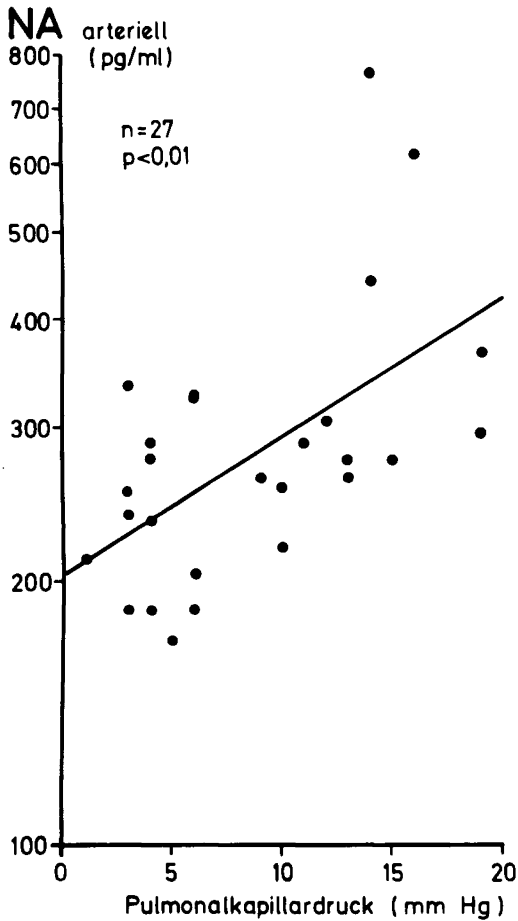


Abb. 5: Beziehung zwischen der NoradrenalinKonzentration in der Aorta und dem PC-Druck.

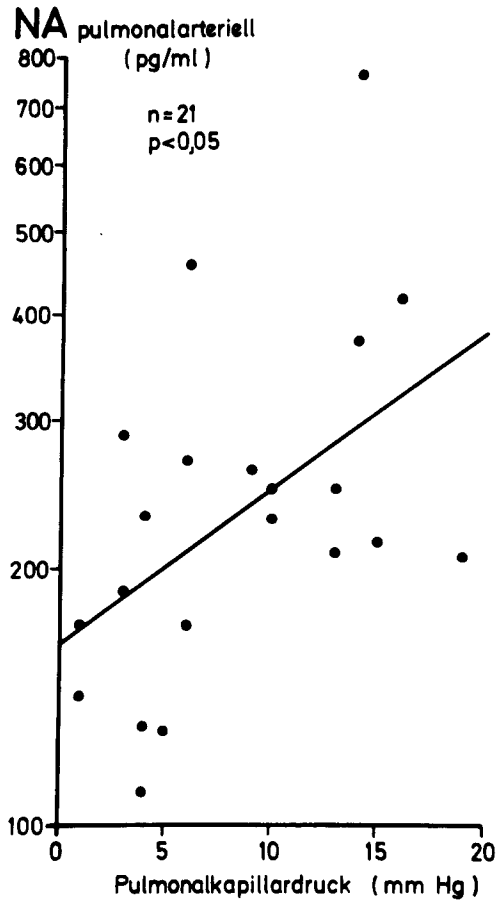


Abb. 6: Beziehung zwischen der NoradrenalinKonzentration in der Arteria pulmonalis und dem PC-Druck.

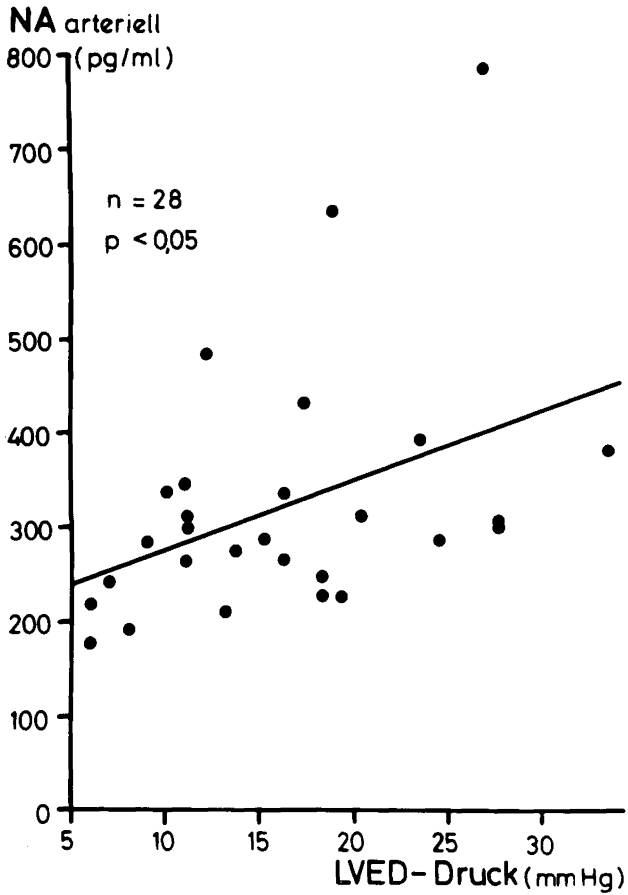


Abb. 7: Beziehung zwischen der NoradrenalinKonzentration in der Aorta und dem LVED-Druck.

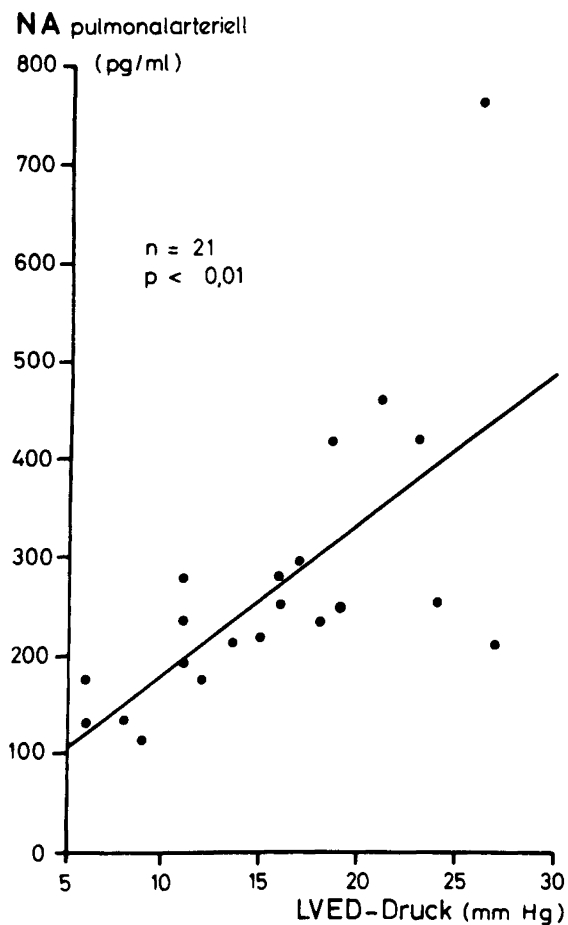


Abb. 8: Beziehung zwischen der NoradrenalinKonzentration in der Arteria pulmonalis und dem LVED-Druck.

Zwischen dem PC-Druck und dem Logarithmus der C_{NA} in der Aorta gibt es eine hochsignifikante Korrelation ($p < 0,01$) siehe Abb. 5; auch bei Einbeziehung der MI-Patienten ergibt sich eine signifikante Beziehung ($p < 0,05$). Zwischen dem PC-Druck und dem Logarithmus der C_{NA} der Arteria pulmonalis ergibt sich eine signifikante Beziehung ($p < 0,05$, ohne MI-Patienten) siehe Abb. 6.

Signifikante Beziehungen ($p < 0,05$) gibt es zwischen dem LVED-Druck und C_{NA} der Aorta bzw. der Arteria pulmonalis. Zwischen dem LVED-Druck und C_{NA} der Arteria pulmonalis gibt es hochsignifikante ($p < 0,01$) Beziehungen bei Nichtberücksichtigung der MI-Patienten (Abb. 7 und 8).

Zwischen der C_A in der Arteria pulmonalis und dem LVED-Druck besteht eine signifikante Beziehung ($p < 0,05$); nimmt man die MI-Patienten nicht aus ist die Korrelation nicht signifikant. Zwischen Plasma- C_A oder Plasma- C_{DA} und den oben genannten Drucken ergaben sich ansonsten keine signifikanten Beziehungen.

Die Sonderrolle der Patienten mit Mitralinsuffizienz bei der Abhandlung der vorliegenden Ergebnisse beruht auf folgenden Überlegungen:

Die Gruppe der fünf MI-Patienten umfaßt einen Patienten mit zusätzlicher Mitralstenose und zwei Patienten mit pulmonaler Hypertonie. Erhöhte Drücke (z.B. PC-Druck), die auf solchen besonderen hämodynamischen Situationen beruhen, können nicht mit erhöhten Drucken aufgrund einer chronischen Herzinsuffizienz (mit entsprechend erhöhter C_{NA} !) verglichen werden. Um Verfälschungen der Ergebnisse zu vermeiden wurden deshalb Beziehungen zwischen den oben genannten Drucken und der Plasma- C_{NA} einmal mit und einmal ohne die MI-Patienten untersucht.

Keine signifikanten Korrelationen der C_{NA} ergaben sich mit:

- TPR, rechnerisch bestimmt durch
Aortenmitteldruck - Vorhofdruck

HI

- dem HZV bzw. dem HI
- der pulmonalarteriellen Sauerstoffsättigung

Die Noradrenalinwerte aller untersuchten Patienten wurden unter dem Aspekt des Blutentnahmeortes miteinander verglichen. Bedeuten z.B. erhöhte bzw. erniedrigte C_{NA} in der Aorta auch erhöhte bzw. erniedrigte C_{NA} im Sinus coronarius?

	C_{NA} Sinus coronarius	C_{NA} Arteria pulmonalis
C_{NA} Aorta	$r = 0,726$ $P < 0,001$	$r = 0,893$ $P < 0,001$
C_{NA} Arteria pulmonalis	$r = 0,904$ $p < 0,001$	

Tabelle 3: Beziehung zwischen den Noradrenalinkonzentrationen an verschiedenen Entnahmeorten.

Es ergaben sich jeweils hochsignifikante positive Korrelationen ($p < 0,001$) zwischen den C_{NA} an verschiedenen Entnahmeorten siehe Tabelle 3.

Das Verhalten der Plasma- C_A und Plasma- C_{DA} im Vergleich verschiedener Entnahmeorte wurde ebenfalls untersucht (Tabelle 4).

	C_A Sinus coronarius	C_A Arteria pulmon.		C_{DA} Sinus coronarius	C_{DA} Arteria pulmon.
C_A Aorta	$r = 0,716$ $p < 0,001$	$r = 0,748$ $p < 0,001$	C_{DA} Aorta	$r = 0,869$ $p < 0,001$	$r = 0,833$ $p < 0,001$
C_A Arteria pulmo- nalis	$r = 0,928$ $p < 0,001$		C_{DA} Arteria pulmo- nalis	$r = 0,666$ $p < 0,01$	

Tabelle 4: Beziehung zwischen den Adrenalin- bzw. Dopaminkonzentrationen verschiedener Entnahmeorte.

Diese Beziehungen erreichen in der Regel einen Konfidenzbereich von $p < 0,001$, C_{DA} der Arteria pulmonalis korreliert mit $p < 0,01$ mit C_{DA} im Sinus coronarius.

Eine signifikante Korrelation zwischen Lebensalter der Patienten und der Plasma- C_{NA} fand sich nicht. Das gilt sowohl für die Gesamtzahl der Patienten als auch für die Patientenuntergruppen. In den einzelnen Gruppen ergaben sich folgende Durchschnittsalter:

Gruppeneinteilung nach Herzkatheter- befund	Alter in Jahren + Standardabweichung
Normal	50,4 ± 6,9
C O C M	40,1 ± 9,8
K H K	52,3 ± 7,8
Herzvitien	51,1 ± 3,7
Gruppe I	50,8 ± 7,2
Gruppe II	40,1 ± 9,1
Gesamtgruppe	48,7 ± 9,3

Tabelle 5: Durchschnittsalter in den verschiedenen Patientenuntergruppen.

Bei 12 Patienten wurden Myokardbiopsien aus dem linken Ventrikel entnommen und daraus die Myokardkatecholamine bestimmt. Entsprechend dem Vorgehen bei den Plasmakatecholaminen wurde mit dem PC-Druck als Kriterium eine Unterteilung in zwei Gruppen vorgenommen. Zusätzlich wurden, mit EF als Kriterium, zwei Gruppen gebildet.

	Gruppe I PC-Druck ≤ 13 n = 8	Gruppe II PC-Druck ≥ 13 n = 4	Gruppe A EF ≥ 65 % n = 7	Gruppe B EF ≤ 50 % n = 5
C_{NA} Myokard (ng/g)	825 +288	190 + 53	943 +305	152 + 45

Tabelle 6: C_{NA} im Herzmuskel mit Einteilung in jeweils zwei Gruppen. Einteilungskriterien sind die Höhe des PC-Druckes bzw. der EF.

Einen signifikanten Unterschied gibt es zwischen Gruppe A und Gruppe B für C_{NA} im Herzmuskel ($p \leq 0,05$, t-Test für ungepaarte Stichproben). Zwischen Gruppe I und Gruppe II ist der Unterschied für C_{NA} im Myokard nicht signifikant ($p > 0,05$). Weder für C_A noch für C_{DA} im Herzmuskel gibt es einen signifikanten Unterschied zwischen den Untergruppen.

Die logarithmierten Myokardnoradrenalinwerte korrelieren signifikant mit der EF ($p \leq 0,05$). Diese Patienten wurden ferner unter Benutzung laevokardiographischer Kriterien in drei Gruppen aufgeteilt:

- a) Gruppe ohne Einschränkung der Herzfunktion
- b) Patienten mit hypokinetischen Bezirken im linken Ventrikel
- c) Gruppe mit globaler Einschränkung der Herzfunktion

Zur Veranschaulichung siehe Abbildung 9.

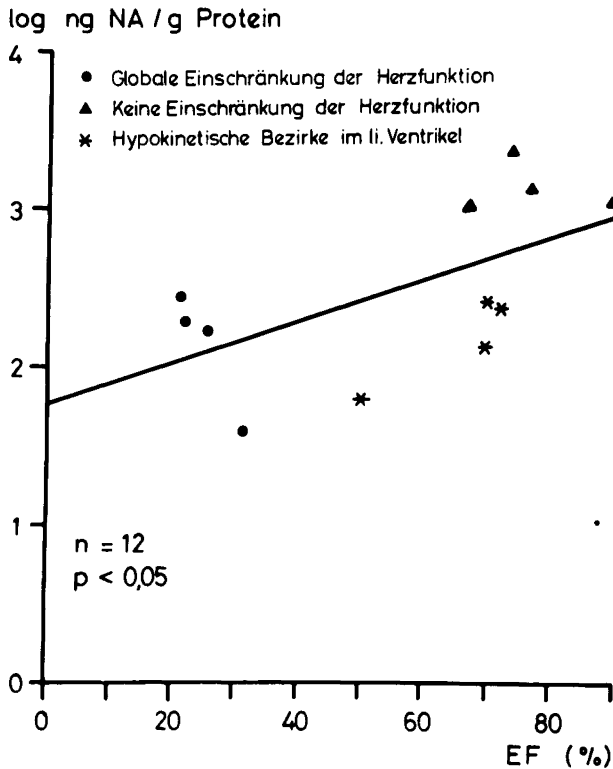


Abb. 9: Beziehung zwischen der logarithmierten NoradrenalinKonzentration im Herzmuskel und der EF.

Die histologische Untersuchung der Myokardbiopsien ergab folgende Befunde:

Fünf Biopsien mit unauffälligem Befund, eine Biopsie mit fraglicher Myokarditis, drei Biopsien mit Veränderungen im Sinne einer Fibrose, zwei Biopsien mit Hypertrophiezeichen und eine Biopsie mit Hinweisen auf Fibrose und Hypertrophie.

Eine Gegenüberstellung des histologischen Ergebnisses und der lävo-kardiographischen Klassifizierung zeigt Tabelle 7.

	unauffällige Histologie	Fibrose	Hypertrophie	Myokarditis
ohne Einschränkung der Herzfunktion	1	2	1	-
hypokinetische Bezirke	3	1	1	-
globale Einschränkung der Herzfunktion	1	1	1	1

Tabelle 7: Gegenüberstellung der lävokardiographischen Klassifizierung und des histopathologischen Befundes der Myokardbiopsien.

Zwischen C_A oder C_{DA} im Herzmuskel bzw. deren Logarithmen und der EF bestehen keine signifikanten Beziehungen.

Weiterhin fand sich keine signifikante Beziehung der Myokardkatecholamine

- zum PC-Druck
- zu den zugehörigen Plasmakatecholaminkonzentrationen.

DISKUSSION DER METHODIK UND DES PATIENTENGUTES

Die in der Literatur angegebenen Katecholaminkonzentrationen unterscheiden sich erheblich, wofür eine ganze Palette methodischer Probleme als Ursache angesehen werden. Die hier vorgelegten Ergebnisse wurden unter möglichst standardisierten Bedingungen erhoben, dennoch bleiben eine Reihe potentieller Fehlerquellen, die im Folgenden zu diskutieren sind.

Eine wichtige methodische Frage ist die nach der Qualität der Katecholaminbestimmung.

Die Qualität der Katecholaminbestimmung könnte durch die Lagerungsbedingungen der Plasmaproben beeinflusst werden, denn die Plasmaproben in der vorliegenden Untersuchung wurden durchschnittlich $2,9 \pm 1,7$ (0 - 8) Monate bei -20°C gelagert bis die Katecholaminkonzentrationen bestimmt wurden.

Carruthers et al. haben 1970 in einer vielbeachteten Publikation auf die geringe Haltbarkeit und die unkalkulierbaren Lagerverluste von Plasmakatecholaminen bei -20°C Lagertemperatur hingewiesen: Verluste von 23-71 % ohne klare Beziehung zur Lagerdauer von 11-106 Tagen (fluorometrische Noradrenalinbestimmung).

In neueren Arbeiten wird generell die Meinung vertreten, daß Katecholamine wesentlich stabiler, als von Carruthers angenommen, sind. Bosak et al. (1970) beschreiben eine Lagerung von -27°C über 8 Wochen Dauer ohne Konzentrationsabnahme.

Ähnliche Ergebnisse berichten u.a. De Quattro et al. (1976), Falke, Birkenhäger (1978), Hörtnagl et al. (1977), Johnson et al. (1980), Petterson et al. (1980), Saar et al. (1981).

Alle Arbeitsgruppen haben für die Lagerung einen Oxydationsschutz verwendet (Glutathion oder Ascorbinsäure).

Lagerung von Katecholaminen bei -20°C über Monate bewirkt keine Konzentrationsabnahme. Signifikante Veränderungen der Katecholaminkonzentrationen während der Lagerung sind unter diesen Bedingungen also nicht zu erwarten.

Wichtig für die Qualität der Katecholaminbestimmung ist insbesondere die verwendete Bestimmungsmethode.

Die in der vorliegenden Arbeit verwendete Bestimmungsmethode für Katecholamine (Da Prada, Zürcher, 1976) ist hochspezifisch und sensitiv (Bosak et al., 1980; Cheng, Wooten, 1980).

Erst die radioenzymatischen Assays der zweiten Generation (u.a. Da Prada, Zürcher, 1976; Peuler, Johnson, 1977; Sole, Hussain, 1977; Bosak et al., 1980) liefern Noradrenalin- und AdrenalinKonzentrationen mit wirklich zufriedenstellender Sensitivität und Spezifität (Comoy, Bohuon, 1980; Da Prada, Zürcher, 1979; Falke, Birkenhäger, 1978).

Die bis Anfang der 70er Jahre hauptsächlich gebrauchten fluorometrischen Methoden zur Bestimmung von Katecholaminen hatten eine deutlich geringere Sensitivität als die heutigen radioenzymatischen Bestimmungsmethoden (Comoy, Bohuon, 1980; Da Prada, Zürcher, 1979; Müller et al., 1979).

Die fluorometrischen Methoden wiesen insbesondere Schwierigkeiten bei der Bestimmung von Plasmakatecholaminen auf (Udenfriend, 1964; Anton, Sayre, 1972).

Plasmakatecholaminkonzentrationen, die mit radioenzymatischen und fluorometrischen Methoden bestimmt wurden, können also nur mit Vorbehalt miteinander verglichen werden.

Mit der vorliegenden Arbeit selbst kann keine Aussage über Spezifität oder Sensitivität des verwendeten radioenzymatischen Assays gemacht werden. Die Interassayvarianz für Noradrenalin betrug 15 %, die Intra-assayvarianz für Noradrenalin betrug 7,3 %.

Bei der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse muß beachtet werden, daß die radioenzymatische Bestimmung von Dopamin nach Da Prada, Zürcher (1976) zu hohe Konzentrationen erbringen kann (Peuler, Johnson, 1977; Sole, Hussain, 1977).

Ferner sind alimentäre Einflüsse auf die Plasmadopaminkonzentrationen möglich, da die Patienten keine spezielle Diät erhielten.

Obwohl die absolute Höhe der Plasmadopaminkonzentration nicht verlässlich ist, kann man die Plasmadopaminkonzentrationen unter Vorbehalt miteinander vergleichen, da alle Plasmaproben ähnlichen Einflüssen unterlagen.

Eine mögliche Fehlerquelle bei der Interpretation von Plasmanoradrenalininkonzentrationen ist die Altersverteilung der untersuchten Patientenkollektive; so kann bei deutlich verschiedenem Durchschnittsalter zweier Patientenkollektive die Plasmanoradrenalininkonzentration allein aufgrund des Altersunterschieds im Patientenkollektiv mit dem höheren Durchschnittsalter erhöht sein.

Bei den Patienten der vorliegenden Arbeit fand sich keine signifikante Korrelation des Lebensalters zur Plasmanoradrenalininkonzentration. Aufgrund verhältnismäßig kleiner Fallzahlen der Untergruppen (insbesondere der "normalen Befunde") lassen die vorliegenden Ergebnisse keine sichere Entscheidung zu.

Eine Zunahme der Plasmanoradrenalininkonzentration (bzw. der Katecholaminkonzentration) mit dem Alter wird u.a. vertreten von Christensen (1973), Esler et al. (1981), Lake et al. (1977), Lehmann et al. (1981b), Ogawa et al. (1981), Pedersen, Christensen (1975), Saar, Gordon (1979), Ziegler et al. (1976).

Eine Altersabhängigkeit hingegen wird von De Champlain et al. (1976) und Cryer (1976) bestritten.

Die Altersabhängigkeit der Plasmanoradrenalininkonzentration ist die wahrscheinlichere Hypothese.

Die Vergleichbarkeit der untersuchten Patientengruppen ist auch in diesem Fall gesichert, da die Altersverteilung der verschiedenen Gruppen ähnlich ist. Das Lebensalter der untersuchten Patienten spielt in der vorliegenden Arbeit somit keine Rolle als eine mögliche Fehlerquelle.

Das untersuchte Patientenkollektiv umfaßt 28 Männer und 12 Frauen. Auf eine getrennte Abhandlung der Ergebnisse für Männer und Frauen kann jedoch verzichtet werden (De Champlain et al., 1976; Ziegler et al., 1976; Engelman, Portnoy, 1970; Sever, 1978).

In der Literatur verweisen nur De Quattro, Miura (1976) auf erhöhte Plasmakatecholaminkonzentrationen bei Frauen.

Gründe hierfür können eventuell methodische Schwierigkeiten in der Frühphase des Gebrauchs radioenzymatischer Bestimmungsmethoden oder eine fehlende Altersstandardisierung sein.

Eine potentielle Fehlerquelle bei der Bestimmung von Plasmakatecholaminkonzentrationen stellen die Abnahmebedingungen dar. Die Plasmakatecholaminkonzentrationen ändern sich rasch in Folge von emotionalen und anderen Faktoren.

Den Patienten der vorliegenden Studie wurde erst nach einer längeren Frist (mehr als 15 Minuten) nach Beginn der Herzkatheteruntersuchung Blut entnommen.

Die Absicht der Studie war, Blutproben möglichst in einer Steady-State-Situation gleichzeitig an allen drei Entnahmeorten abzunehmen. Herzkatheterbedingungen können die Höhe von Plasmakatecholaminkonzentrationen beeinflussen.

Mathew et al. (1980) zeigten, daß ängstliche Patienten erhöhte Plasmanoradrenalin- und Plasmaadrenalinkonzentrationen, verglichen mit Kontrollpersonen, haben.

Benedict, Grahame-Smith (1979) finden keine signifikante Änderung von Plasmanoradrenalin- oder Plasmaadrenalinkonzentrationen bei Klinikaufnahme, ähnliche Ergebnisse berichten Mc Donald et al. (1969).

Benedict, Grahame-Smith (1979) maßen vor und nach Herzkatheterisierung gleich hohe Plasmanoradrenalin- und Plasmaadrenalinkonzentrationen.

Henriksen et al. (1980) maßen vor, während und nach Herzkatheterisierung gleich hohe Plasmanoradrenalinkonzentrationen; die Plasmaadrenalinkonzentrationen waren vor der Herzkatheterisierung signifikant höher als während und danach. Turton et al. (1977) maßen erhöhte Plasmanoradrenalinkonzentrationen und Plasmaadrenalinkonzentrationen vor Herzkatheterisierung.

Schwartz et al. zeigten 1979, daß bei schrittmacherinduzierter Angina pectoris keine Zunahme der Plasmakatecholaminkonzentrationen stattfindet.

Der Einfluß exogener Faktoren und insbesondere das Ausmaß der Veränderungen wird von den genannten Autoren verschieden bewertet.

Die untersuchten Patienten unterlagen alle ähnlichen Bedingungen; es ist möglich, daß unter den Bedingungen der Herzkatheteruntersuchung eine systematische Veränderung der Katecholaminkonzentrationen eintritt.

Selbstverständlich können emotionell bedingte, unsystematische Veränderungen der Katecholaminkonzentrationen im Einzelfall nicht ausgeschlossen werden.

Wichtig für die vorliegende Arbeit waren eher die Relationen von Plasmakatecholaminkonzentrationen zueinander und zu hämodynamischen Parametern als die Absolutwerte der Plasmakatecholaminkonzentrationen.

DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Vorangestellt wird eine Diskussion der Frage ob Plasmakatecholamine ein verlässlicher Meßwert der sympathischen Aktivität sind.

Wenn man PlasmanoradrenalinKonzentrationen z.B. zu hämodynamischen Parametern in Beziehung setzt, stellt sich die Frage, ob erhöhte PlasmanoradrenalinKonzentrationen durch eine erhöhte sympathische Aktivität zu erklären sind.

Chidsey et al. bezeichnen 1962 die NoradrenalinKonzentration im arteriellen Blut als Index der sympathischen Aktivität in Ruhe und bei Belastung.

Wichtige Gegenstimmen sind:

- Esler et al. (1979): Die Freisetzungsrates von Noradrenalin ist eine bessere Meßgröße der sympathischen Aktivität als die PlasmanoradrenalinKonzentration. 1981 weisen Esler et al. auf die Altersunabhängigkeit der NoradrenalinFreisetzungsrates hin, erhöhte PlasmanoradrenalinKonzentrationen im Alter sind durch verminderte Clearance bedingt.
- Fitzgerald et al. (1979) akzeptieren die PlasmanoradrenalinKonzentration nur als Maß für intraindividuelle Vergleiche.

Bravo, Tarazi (1982) diskutieren diese Frage sehr ausführlich und akzeptieren letztendlich die NoradrenalinKonzentration im Plasma als Index der sympathischen Aktivität. Des weiteren bestätigen folgende Autoren die Brauchbarkeit der PlasmanoradrenalinKonzentration als Index der sympathischen Aktivität: u.a. Christensen (1979), Cryer (1976), De Champlain et al. (1976), Kopin et al. (1978), Lake et al. (1976), Lütold et al. (1976).

Unter Berücksichtigung der Aussagen der dargelegten Arbeiten erscheint es vertretbar, die PlasmanoradrenalinKonzentration als Schätzwert der sympathischen Aktivität zu verwenden. Die Richtigkeit dieser Hypothese ist jedoch keine Voraussetzung für die Interpretation von PlasmanoradrenalinKonzentrationen z.B. in Bezug auf hämodynamische Parameter.

Plasmakatecholaminspiegel und Hämodynamik

In der vorliegenden Arbeit wurde bei Patienten mit eingeschränkter Myokardfunktion eine erhöhte PlasmanoradrenalinKonzentration gefunden. Bereits seit 1962 ist eine Erhöhung der PlasmanoradrenalinKonzentration bei Herzinsuffizienz bekannt (Chidsey et al., 1962; Cohn et al., 1981; Ijiri, 1972; Lehmann et al., 1981a; Liebau et al. 1980). Thomas, Marks (1978) zeigten, daß die PlasmanoradrenalinKonzentration proportional zum Grad der Dysfunktion des Ventrikels (ausgedrückt durch die Präejektionsdauer, die linksventrikuläre Ejektionsdauer) erhöht ist. Bei eingeschränkter Herzfunktion kommt es zu einer Mangelperfusion mit erhöhten NoradrenalinKonzentrationen als Kompensationsmechanismus (Cohn et al., 1981).

Die Erhöhung der PlasmanoradrenalinKonzentration bei eingeschränkter Herzfunktion kann einerseits Folge der Einschränkung der Herzfunktion sein, andererseits kann die eingeschränkte Herzfunktion durch erhöhte PlasmanoradrenalinKonzentrationen bedingt sein (Reichenbach, Benditt, 1970).

Als Ausdruck des Phänomens erhöhter PlasmanoradrenalinKonzentrationen bei eingeschränkter Herzfunktion wurden der PC-, LVED- und PA-Druck zur PlasmanoradrenalinKonzentration korreliert. Die PlasmanoradrenalinKonzentration korreliert positiv zum PC-, LVED- und PA-Druck.

Lehmann, Keul (1982) und Nishioka et al. (1982) bestätigen das Vorliegen einer signifikanten Beziehung zwischen dem PC-Druck und der PlasmanoradrenalinKonzentration.

Eine positive Korrelation zwischen dem LVED-Druck und der PlasmanoradrenalinKonzentration wurde von Fischer Hansen et al. bereits 1978 gefunden.

Kondo et al. (1981) zeigen eine signifikante Beziehung zwischen dem PA-Druck und der PlasmanoradrenalinKonzentration, dies bestreiten O'Neill et al. (1978, sie untersuchen hauptsächlich Patienten mit pulmonaler Hypertonie). Die Erhöhung des Druckes ist also nicht allein entscheidend, sondern auch die Ursache der Erhöhung.

Je höher also LVED-, PC-Drucke (als Parameter der Herzfunktion) sind, desto höher sind auch die zugehörigen PlasmanoradrenalinKonzentrationen.

Die Korrelation der Noradrenalin-Konzentration zum PC-Druck (LVED-, PA-Druck) ist wahrscheinlich ein Epiphänomen, da sowohl die Plasmanoradrenalin-Konzentration als auch der PC-Druck bei eingeschränkter Herzfunktion ansteigen.

Eigentlich müßte man hochsignifikante Beziehungen zwischen dem Herzindex und den Plasmanoradrenalin-Konzentrationen erwarten, weil die Größe des Herzindex u.a. durch Katecholamine reguliert wird.

Ob eine signifikante Beziehung zwischen dem Herzindex bzw. dem peripheren Widerstand (TPR) und der Plasmanoradrenalin-Konzentration besteht ist zwischen den folgenden Autoren umstritten.

Liebau et al. (1980) finden eine signifikante Beziehung der Plasmanoradrenalin-Konzentration zum Schlagvolumenindex.

Fischer Hansen et al. (1978) finden ebenfalls eine signifikante Beziehung der Plasmanoradrenalin-Konzentration zum Schlagvolumenindex, aber zum Herzindex besteht keine signifikante Beziehung.

Nishioka et al. (1982) finden eine signifikante Beziehung der Plasmanoradrenalin-Konzentration zum peripheren Widerstand; Riegger et al. (1980) kommen zum gegenteiligen Ergebnis.

Riegger et al. (1980), Lehmann, Keul (1982) und Nishioka et al. (1982) beschreiben eine signifikante Beziehung der Plasmanoradrenalin-Konzentration zum Herzindex.

Da der Herzindex ein Maß des jeweiligen Status des Kreislaufs, der u.a. durch das sympathische Nervensystem reguliert wird, darstellt, müßte man eine signifikante Beziehung der Noradrenalin-Konzentration zum Herzindex erwarten. Beim Gesunden steigt der Herzindex mit zunehmender sympathischer Stimulation an entsprechend einer positiven Beziehung zur Plasmanoradrenalin-Konzentration, bei Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion ist die Ansprechbarkeit auf Katecholamine eingeschränkt. Aus dem Vergleich dieser Gruppen (Gesunde mit hohem HI und normaler Plasmanoradrenalin-Konzentration, Kranke mit niedrigem Herzindex trotz hoher Plasmanoradrenalinwerte), besonders bei Extremwerten, ergibt sich dann eine negative Korrelation des Herzindex zur Plasmanoradrenalin-Konzentration. Vielleicht spielen in der vorliegenden Arbeit methodische Gründe eine Rolle dafür, daß eine derartige Beziehung nicht gefunden

wurde; so stellt die Thermodilutionsmethode zur Bestimmung des Herzzeitvolumens eine relativ unexakte Methode dar. Außerdem ist es sehr problematisch aus gleichen Herzindices bei verschiedenen Personen Schlüsse auf gleiche oder ähnliche Herzfunktionen zu ziehen. Der Schlagvolumenindex stellt ein besseres Maß der Leistungsfähigkeit des Herzmuskels dar als der Herzindex.

Die pulmonalarterielle Sauerstoffsättigung stellt ein gutes Maß zur Abschätzung der Gesamtsauerstoffaufnahme dar. Signifikante Korrelationen zwischen der PlasmanoradrenalinKonzentration und der pulmonalarteriellen Sauerstoffsättigung (Kondo et al., 1981, Fischer Hansen et al., 1978) konnten in der vorliegenden Arbeit genausowenig bestätigt werden wie eine negative Korrelation der Auswurf fraktion zur PlasmanoradrenalinKonzentration (Mäurer et al., 1980).

Für die PlasmaadrenalinKonzentration findet sich in der vorliegenden Arbeit eine signifikante Beziehung für die AdrenalinKonzentration im Blut der Arteria pulmonalis zum LVED-Druck.

Die AdrenalinKonzentration wird nur zum Teil von ähnlichen Faktoren wie die NoradrenalinKonzentration reguliert. Auch ist möglicherweise die physiologische Schwankungsbreite der AdrenalinKonzentration im Plasma höher als die der NoradrenalinKonzentration und es finden sich deshalb keine Beziehungen zu weiteren hämodynamischen Parametern.

Histologie und NoradrenalinKonzentration im Herzmuskel

In der vorliegenden Arbeit konnte der bei eingeschränkter Herzfunktion erniedrigte myokardiale Noradrenalin Gehalt gezeigt werden.

Chidsey et al. zeigten bereits 1963 an Hand von intraoperativ gewonnener Vorhofmuskulatur, daß der myokardiale Noradrenalin Gehalt bei herzinsuffizienten Patienten gegenüber nicht herzinsuffizienten Patienten vermindert ist. Ähnliche Ergebnisse publizierten folgende Autoren: Chidsey et al. (1965); De Quattro et al. (1973); Kramer et al. (1968); Mäurer et al. (1981); Petch, Nayler (1979).

Patienten mit zunehmenden Schweregraden der Herzinsuffizienz können abnehmende myokardiale Noradrenalin Konzentrationen zugeordnet werden (Gertler et al., 1970). Diese Befunde werfen die Frage auf, ob die erniedrigte myokardiale Noradrenalin Konzentration auf einem funktionellen Regulativ oder auf morphologischen Phänomenen des Herzmuskels beruht.

Deshalb muß geprüft werden, ob funktionelle Parameter eine Beziehung zur Myokardnoradrenalin Konzentration haben.

Zwischen der Auswurf fraktion und der myokardialen Noradrenalin Konzentration besteht eine signifikante Beziehung. Die untersuchten Patienten wurden in drei Gruppen aufgeteilt.

Die Patienten mit hypokinetischen Bezirken im linken Ventrikel zeigen eine deutlich verringerte myokardiale Noradrenalin Konzentration, die der nur gering verminderten oder normalen Auswurf fraktion nicht entspricht. Die myokardiale Noradrenalin Konzentration der beiden anderen Gruppen verhält sich erwartungsgemäß (eingeschränkte Herzfunktion: reduzierte Auswurf fraktion, reduzierte Noradrenalin Konzentration; keine Einschränkung der Herzfunktion: normale Auswurf fraktion und Noradrenalin Konzentration). Die Reduktion des myokardialen Noradrenalin Gehalts bei den Patienten mit Hypokinesien könnte möglicherweise ein sensibler Parameter für eine sich entwickelnde Verschlechterung der Herzfunktion sein.

Die Höhe der Noradrenalin Konzentration im Herzmuskel findet ein mögliches funktionelles Korrelat in der Höhe der Auswurf fraktion. Diese Ergebnisse

dürfen in ihrer Bedeutung nicht überschätzt werden, da die Fallzahl klein und die Bestimmung von Myokardkatecholaminkonzentrationen aus Myokardbiopsien nicht unproblematisch sind.

De Quattro et al. (1973) fanden signifikante Beziehungen zwischen dem PC-, PA-Druck und der myokardialen NoradrenalinKonzentration, dies konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden.

Als weiterer Ansatzpunkt wäre zu überprüfen, ob ein Korrelat zwischen lichtmikroskopischer Untersuchung und Myokardkatecholaminkonzentration besteht. Dieser Weg erweist sich jedoch als nicht gangbar, da das Ergebnis der histopathologischen Untersuchung schon diagnostisch wenig aussagefähig ist. Die Histopathologie der Herzmuskelbiopsie ermöglicht es z.B. nicht, eine COCM mit ausreichender Sicherheit zu diagnostizieren (Baanderup, Olsen, 1981; Baanderup et al., 1981; Kunkel et al., 1982).

Auch gibt es keine Korrelation zwischen der Histopathologie der Myokardbiopsie und Parametern der Herzfunktion.

Um eine Einschränkung der Herzfunktion zu erkennen bringt die Myokardkatecholaminbestimmung, trotz aller methodischer Schwierigkeiten, bessere Ergebnisse als die Lichtmikroskopie. Bei Grenzbefunden der Herzkatheteruntersuchung könnte eventuell die Bestimmung der MyokardnoradrenalinKonzentration aus einer Biopsie sinnvoll sein.

Unterschiede der myokardialen NoradrenalinKonzentrationen bei verschiedenen Autoren lassen sich auf unterschiedliche Ursachen zurückführen wie:

Unterschiede der Katecholaminbestimmungsmethode (fluorometrisch oder radioenzymatisch); Art und Weise der Muskelprobengewinnung (operativ, bioptisch); unterschiedliche Bezugsgröße (g Protein oder g Feuchtgewicht); unterschiedliche Herzregion der Biopsieentnahme (Vorhof oder Ventrikel); Strukturunterschiede der untersuchten Patientenkollektive. Der Vergleich von myokardialen NoradrenalinKonzentrationen verschiedener Autoren untereinander kann aufgrund der genannten Ursachen erschwert oder unmöglich sein.

Netto-Veränderungen von Katecholaminen bei der Herz- oder Lungenpassage?

Die Verminderung der myokardialen Noradrenalin-Konzentration kann verschiedene Ursachen haben u.a. einen verminderten Reuptake von Noradrenalin ins Herz, eine verminderte Synthese von Noradrenalin im Herzmuskel oder eine erhöhte Noradrenalinabgabe des Herzmuskels bei normalem Reuptake.

Um diese Fragestellung zu prüfen wurden Blutproben an verschiedenen Entnahmeorten abgenommen.

Unter Herzkatheterbedingungen gibt es keine Netto-Noradrenalin-Aufnahme oder -Abgabe in den Herzmuskel, da die Noradrenalin-Konzentration in der Aorta nicht signifikant von der Noradrenalin-Konzentration im Sinus coronarius verschieden ist. Dieses Ergebnis bestätigen Brown et al. (1981); Dominiak et al. (1978); Halter et al. (1982); Haneda et al. (1980, Patienten mit erhöhtem LVED-Druck), Miura et al. (1976) und Manhem et al. (1978).

Fischer Hansen et al. (1978) und Haneda et al. (1980, Patienten mit normalem LVED-Druck) beschreiben jedoch eine Netto-Noradrenalin-Abgabe des Herzmuskels; Mäurer et al. (1976) berichten das gegenteilige Ergebnis.

Das Ergebnis der vorliegenden Arbeit (die Noradrenalin-Konzentration der Aorta höher als die Noradrenalin-Konzentration der Arteria pulmonalis) entspricht einer Netto-Noradrenalin-Abgabe der Lunge und ist eindeutig für beide Gruppen (Gruppe I, II), es steht im Widerspruch zu folgenden Arbeiten.

Kondo et al. (1981), Watson et al. (1979), Dominiak et al. (1978), O'Neill et al. (1978) fanden keinen signifikanten Unterschied zwischen der Noradrenalin-Konzentration in der Aorta und der Arteria pulmonalis, also weder eine Netto-Noradrenalin-Abgabe oder -Aufnahme der Lunge. Sole et al. (1979) fanden eine Netto-Noradrenalin-Aufnahme der Lunge. Weitere Untersuchungen sind notwendig um Klarheit zu schaffen.

Eine Noradrenalinabgabe des Herzmuskels im Vergleich zur Peripherie (Signifikant erhöhte Noradrenalin-Konzentration im Sinus coronarius gegenüber der Arteria pulmonalis) wird in der vorliegenden Arbeit nur

bei hämodynamisch unauffälligen Patienten der Gruppe I gesehen, bei Gruppe II (PC-Druck ≥ 13 mm Hg) verschwindet der Unterschied. d.h. Noradrenalinabgabe der Peripherie ist so hoch wie die des Herzmuskels. Dieser Befund muß zurückhaltend bewertet werden. Es ist fraglich, ob der Vergleich von Blut aus Arteria pulmonalis und Sinus coronarius, die im Blutkreislauf parallelgeschaltet sind, so aussagekräftig ist wie der Vergleich von Blut aus Aorta und Sinus coronarius bzw. Arteria pulmonalis und Aorta, die im Blutkreislauf hintereinandergeschaltet sind. Außerdem lassen die Entnahmebedingungen natürlich nur eine Aussage über die Gesamtsituation zu einem bestimmten, willkürlichen Zeitpunkt zu. Deshalb wäre es interessant, die experimentellen Bedingungen zu variieren z.B. durch körperliche Belastung. Beim Vergleich zwischen der NoradrenalinKonzentration im Sinus coronarius und in der Arteria pulmonalis sehen Dominiak et al. (1978) keinen signifikanten Unterschied.

Bei Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion trägt der Herzmuskel relativ nicht mehr als die Peripherie zur Höhe der Plasmanoradrenalin-Konzentration bei.

Wichtig ist die Frage, ob z.B. bei bereits Noradrenalin-verarmtem Herzmuskel eine Netto-Noradrenalin-Sekretion des Herzmuskels überhaupt noch möglich ist. Es wäre interessant, diese Frage bei Patienten mit beginnender Herzinsuffizienz zu untersuchen.

Zumindest scheint bei bereits etablierter Herzinsuffizienz die erhöhte Plasmanoradrenalin-Konzentration nicht durch kardiale Netto-Noradrenalin-Sekretion verursacht zu sein.

Die Verteilung der Plasmaadrenalin-Konzentration an den verschiedenen Entnahmeorten wird von den meisten Autoren übereinstimmend gesehen.

Es findet eine Netto-Adrenalin-Aufnahme ins Herz statt (die Adrenalin-Konzentration in der Aorta ist höher als im Sinus coronarius); das wird von Fischer Hansen et al. (1978), Haneda et al. (1980), Halter et al. (1982), Mäurer et al. (1976), Miura et al. (1976) bestätigt.

Einen signifikanten Unterschied zwischen der Adrenalin-Konzentration der Aorta und der Arteria pulmonalis konnte in der vorliegenden Arbeit nicht gefunden werden d.h. die Lunge bewirkt keine Netto-Adrenalin-Änderung (Sole et al., 1979; O'Neill et al., 1978).

Für Dopamin fanden sich keine Konzentrationsunterschiede zwischen den Entnahmeorten. Die Plasmadopaminkonzentration scheint weitgehend unbeeinflusst von Lungenstrombahn und Myokard zu sein.

Der entscheidende Mechanismus für die Verminderung der myokardialen Noradrenalin-Konzentration bleibt unklar.

Spann et al. (1965) fanden, daß bei Herzinsuffizienz eine Noradrenalin-Infusion die Speicher des myokardialen Noradrenalins nicht in dem Ausmaß wie bei herzgesunden Patienten erhöht. Sie diskutierten entweder eine Reduktion der Zahl der Neurone oder eine Verringerung der intraneuronalen Bindungskapazität.

Sassa (1971) hingegen findet keine Verringerung der relativen Aufnahme exogenen Noradrenalins bei Herzinsuffizienz.

Diskutiert wird auch eine Verringerung der Konzentration an Tyrosinhydroxylase (katalysiert die Reaktion Tyrosin zu Dopa, geschwindigkeitsbestimmendes Enzym) parallel zur Verringerung des myokardialen Noradrenalins (Pool et al., 1967).

Bei starker Zunahme des sympathischen kardialen Tonus wird der Schritt der Dopaminhydroxylierung geschwindigkeitsbestimmend (Sole et al., 1977).

Die Noradrenalin-metabolisierenden Enzyme (MAO, COMT) tragen nicht entscheidend zur Reduktion der myokardialen Noradrenalin-Konzentration bei (Sassa, 1971; Krakoff et al., 1968).

Interessant ist eine Arbeit von Vogel et al. (1969), die zeigt, daß Veränderungen im Verlauf der Herzinsuffizienz, wie z.B. verringerte myokardiale Noradrenalin-Konzentration, reversibel sind, also vermutlich metabolisch und nicht anatomisch-pathologisch bedingt sind.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit legen den Schluß nahe, daß weniger eine Veränderung der Netto-Noradrenalin-Aufnahme ins Herz entscheidend ist, sondern eher metabolische Faktoren (z.B. Abnahme der Noradrenalinsynthese) wichtig sind.

Es besteht ein Gleichgewicht zwischen einerseits der Noradrenalin-Aufnahme ins Herz und andererseits der Noradrenalin-Ausscheidung (Noradrenalin-Sekretion abzüglich des Reuptake in die sympathische Nervenendigung und des enzymatischen Abbaus).

ZUSAMMENFASSUNG

Bei 40 Patienten wurden im Rahmen einer diagnostischen Herzkatheteruntersuchung die hämodynamischen Routineparameter bestimmt, es wurde gleichzeitig Blut der Aorta, der Arteria pulmonalis und des Sinus coronarius abgenommen und daraus radioenzymatisch die Plasmakatecholaminkonzentrationen bestimmt. Bei 12 der untersuchten Patienten wurde der Katecholamingehalt aus einer Herzmuskelbiopsie bestimmt.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, daß bei Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion die Plasmanoradrenalinkonzentrationen erhöht und die myokardialen Noradrenalinkonzentrationen erniedrigt sind.

Patienten mit hypokinetischen Bezirken im linken Ventrikel zeigen eine deutlich verringerte myokardiale Noradrenalinkonzentration bei nur gering verminderter oder normaler Auswurffraktion; diese Reduktion der myokardialen Noradrenalinkonzentration könnte möglicherweise ein sensibler Parameter für eine sich entwickelnde Verschlechterung der Herzfunktion sein.

Die Verminderung der myokardialen Noradrenalinkonzentration ist zumindest bei bereits etablierter Herzinsuffizienz nicht auf eine Netto-Noradrenalin-Sekretion des Herzmuskels zurückzuführen.

Die Korrelation der Plasmanoradrenalinkonzentration zum PC-Druck (LVED-, PA-Druck) ist wahrscheinlich ein Epiphänomen, da sowohl die Plasmanoradrenalinkonzentration als auch der PC-Druck bei eingeschränkter Herzfunktion ansteigen.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- ANTON, A.H., SAYRE, D.F.: Fluorometric assay of catecholamines, serotonin and their metabolites.
In: BERSON, S.A. (ed.): Methods in investigative and diagnostic endocrinology.
North-Holland Publishing Company, Amsterdam 1, 398-436 (1972)
- AXELROD, J., TOMCHICK, R.: Enzymatic O-methylation of epinephrine and other catechols.
J. Biol. Chem. 233, 702-705 (1958)
- BAANDERUP, U., OLSEN, E.G.J.: Critical analysis of endomyocardial biopsies from patients suspected of having cardiomyopathy.
Br. Heart J. 45, 475-486 (1981)
- BAANDERUP, U., FLORIO, R.A., REHAHN, M., RICHARDSON, P.J., OLSEN, E.G.J.: Critical analysis of endomyocardial biopsies from patients suspected of having cardiomyopathy.
Br. Heart J. 45, 487-493 (1981)
- BENEDICT, C.R., GRAHAME-SMITH, D.G.: Plasma adrenaline and noradrenaline concentrations and dopamine-B-hydroxylase activity in myocardial infarction with and without cardiogenic shock.
Br. Heart J. 42, 214-220 (1979)
- BEN-JONATHAN, N., PORTER, J.C.: A sensitive radioenzymatic assay for dopamine, norepinephrine and epinephrine in plasma and tissue.
Endocrinology 98, 1497-1507 (1976)
- BOSAK, J., KNOLL, E., RATGE, D., WISSER, H.: Single-isotope enzymatic derivative method for measuring catecholamines in human plasma.
J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 18, 413-421 (1980)
- BRAVO, E.L., TARAZI, R.C.: Plasma catecholamines in clinical investigation: A useful index or a meaningless number?
J. Lab. Clin. Med. 100, 2, 155-160 (1982)
- BROWN, H.: Modulation of sympathetic tone at the neuroeffector level.
In: GRÖSS, F.: Modulation of sympathetic tone. Hans Huber publishers 12-24, Bern (1979)
- BROWN, M.J., JENNER, D.A., ALLISON, D.J., DOLLERY, C.T.: Variations in individual organ release of noradrenaline measured by an improved radioenzymatic technique; limitations of peripheral venous measurements in the assesment of sympathetic nervous activity.
Clin. Sci. 61, 585-590 (1981)

- CARRUTHERS, M., TAGGART, P., CONWAY, N., BATES, D.: Validity of plasma-catecholamine estimations.
Lancet July (1970)
- CHENG, C-H., WOOTEN, G.F.: A highly sensitive radioenzymatic assay for simultaneous estimation of norepinephrine, dopamine and epinephrine.
J. Pharmacol. Methods 3, 333-344 (1980)
- CHIDSEY, C.A., HARRISON, D.C., BRAUNWALD, E.: Augmentation of plasma norepinephrine response to exercise in patients with congestive heart failure.
N. Engl. J. Med. 267, 650-654 (1962)
- CHIDSEY, C.A., BRAUNWALD, E., MORROW, A.G., MASON, D.T.: Myocardial norepinephrine concentration in man.
N. Engl. J. Med. 269, 13, 653-658 (1963)
- CHIDSEY, C.A., BRAUNWALD, E., MORROW, A.G.: Catecholamine excretion and cardiac stores of norepinephrine in congestive heart failure.
Am. J. Med. 39, 442-451 (1965)
- CHRISTENSEN, N.J.: Plasma noradrenaline and adrenaline in patients with thyrotoxicosis and myxedema.
Clin. Sci. 45, 163-171 (1973)
- CHRISTENSEN, N.J.: The role of catecholamines in clinical medicine.
Acta Med. Scand. Suppl. 624, 9-18 (1979)
- COHN, J.N., LEVINE, T.B., FRANCIS, G.S., GOLDSMITH, S.: Neurohumoral control mechanisms in congestive heart failure.
Am. Heart J. 102, 509-514 (1981)
- COMOY, E., BOHUON, C.: Dosage des catécholamines et de leurs métabolites par des méthodes isotopiques, intérêt en pharmacologie et en physiopathologie.
Actual. Pharmacol. 32, 127-152 (1980)
- COYLE, J.T., HENRY, D.: Catecholamines in fetal and newborn rat brain.
J. Neurochem. 21, 61-67 (1973)
- CRYER, P.E.: Isotope derivative measurements of plasma norepinephrine and epinephrine in man.
Diabetes 25, 11, 1071-1082 (1976)
- DA PRADA, M., ZÜRCHER, G.: Simultaneous radioenzymatic determination of plasma and tissue adrenaline, noradrenaline and dopamine within the femtomole range.
Life Sci. 19, 1161-1174 (1976)

- DA PRADA, M., ZÜRCHER, G.: Radioenzymatic assay of plasma and urinary catecholamines in man and various animal species: Physiological and pharmacological applications.
In: ALBERTINI, A., DA PRADA, M., PESKAR, B.A. (eds.): Radioimmunoassay of drugs and hormones in cardiovascular medicine (1979)
- DE CHAMPLAIN, J., FARLEY, L., COUSINEAU, D., VAN AMERINGEN, M.-R.: Circulating catecholamine levels in human and experimental hypertension.
Circ. Res. 38, 2, 109-114 (1976)
- DE QUATTRO, V., NAGATSU, T., MENDEZ, A., VERSKA, J.: Determinants of cardiac norepinephrine depletion in human congestive failure.
Cardiovasc. Res. 7, 344-350 (1973)
- DE QUATTRO, V., MIURA, Y.: Plasma and tissue catecholamines in primary hypertension.
In: JULIUS, S., ESLER, M.D. (eds.): The nervous system in arterial hypertension.
Springfield Ill. 355-374 (1976)
- DOMINAK, P., SCHULZ, W., KOBER, G., GROBECKER, H.: Simultane Bestimmung von Plasmanoradrenalin in Aorta, peripherer Vene und Koronarvenensinus in Ruhe und unter Belastung.
Z. Kardiol. Suppl. 5. 73 (1978)
- ENGELMAN, K., PORTNOY, B.: A sensitive double-isotope derivative assay for norepinephrine and epinephrine.
Circ. Res. 26. 53-57 (1970)
- ESLER, M., ZWEIFLER, A., RANDALL, O., JULIUS, S., DE QUATTRO, V.: Agreement among three different indices of sympathetic nervous system activity in essential hypertension.
Mayo Clin. Proc. 52 (1977)
- ESLER, M., JACKMAN, G., BOBIK, A., KELLEHER, D., JENNINGS, G., LEONHARD, P., SKEWS, H., KORNER, P.: Determination of norepinephrine apparent release rate and clearance in humans.
Life Sci. 25, 17, 1461-1470 (1979)
- ESLER, M., SKEWS, H., LEONHARD, P., JACKMAN, G., BOBIK, A., KORNER, P.: Age dependence of noradrenaline kinetics in normal subjects.
Clin. Sci. 60, 217-219 (1981)
- FALKE, H.E., BIRKENHÄGER, W.H.: Radio-enzymatic measurements of catecholamines in plasma: Some aspects of the current methods.
In: BIRKENHÄGER, W.H., FALKE, H.E. (eds.): Circulating catecholamines and blood pressure.
Bunge Scientific Publications, Utrecht 64-69 (1978)

- FITZGERALD, G.A., HOSSMAN, V., HAMILTON, C.A., REID, J.L., DAVIES, D.S., DOLLERY, C.T.: Interindividual variation in kinetics of infused epinephrine.
Clin. Pharmacol Ther. 26, 6, 669-675 (1979)
- FISCHER HANSEN, J., CHRISTENSEN, N.J., HESSE, B.: Determinants of coronary sinus noradrenaline in patients with ischaemic heart disease: Coronary sinus catecholamine concentration in relation to arterial catecholamine concentration, pulmonary artery oxygen saturation and left ventricular enddiastolic pressure.
Cardiovasc. Res. 12, 415-421 (1978)
- GERTLER, M.M., SALUSTE, E., SPENCER, F.: Biochemical analyses of human papillary muscles and guinea pig ventricles in failure.
Proc. Soc. Exp. Bio. Med. 135, 817-824 (1970)
- GROSSMAN, W.: Cardiac catheterization and angiography.
Lea & Febiger, Philadelphia (1980)
- HALTER, J.B., KELLEY, K.O., GOULD, K.L.: Cardiac uptake and secretion of catecholamines during adrenergic stimulation in vivo.
Am. J. Physiol. 243, E52-E58 (1982)
- HANEDA, T., MIURA, Y., ARAI, T., NAKAJIMA, T., MIURA, T., HONNA, T., KOBAYASHI, K., SAKUMA, H., ADACHI, M., MIYAZAWA, K., YOSHINGA, K., TAKISHIMA, T.: Norepinephrine levels in the coronary sinus in patients with cardiovascular diseases at rest and during isometric handgrip exercise.
Am. Heart J. 100, 4 (1980)
- HENRIKSEN, J.H., CHRISTENSEN, N.J., KOK-JENSEN, A., CHRISTIANSEN, I.B.: Increased plasma noradrenaline concentration in patients with chronic obstructive lung disease: Relation to haemodynamics and blood gases.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 40, 419-427 (1980)
- HÖRTNAGL, H., BENEDICT, C.R., GRAHAME-SMITH, D.G., MC GRATH, B.: A sensitive radioenzymatic assay for adrenaline and noradrenaline in plasma.
Br. J. Clin. Pharmacol. 4, 553-558 (1977)
- IJIRI, Y.: Studies on plasma catecholamines in congestive heart failure.
Jpn. Circ. J. 36 (1972)
- JOHNSON, G.A., KUPIECKI, R.M., BAKER, C.A.: Single isotope derivative methods in the measurement of catecholamines.
Metabolism 29, 11, Suppl. 1, 1106-1113 (1980)
- KONDO, T., OGAWA, K., BAN, M., WATANABE, E., SATAKE, T.: The distribution of plasma norepinephrine concentration and the relation of plasma norepinephrine concentration to pulmonary arterial pressure in heart disease.
Jpn. Circ. J. 45, 1243-1249 (1981)

- KOPIN, I.J., LAKE, R.C., ZIEGLER, M.: Plasma levels of norepinephrine.
Ann. Intern. Med. 88, 671-680 (1978)
- KRAKOFF, L.R., BUCCINO, R.A., SPANN, J.F., DE CHAMPLAIN, J.: Cardiac catechol-O-methyltransferase and monoamine oxidase activity in congestive heart failure.
Am. J. Physiol. 215, 3, 549-552 (1968)
- KRAMER, R.S., MASON, D.T., BRAUNWALD, E.: Augmented sympathetic neurotransmitter activity in the peripheral vascular bed of patients with congestive heart failure and cardiac norepinephrine depletion.
Circulation 38, 629-634 (1968)
- KUNKEL, B., SCHNEIDER, M., KOBER, G., BUSSMANN, W.-D., HOPF, R., KALTENBACH, M.: Die Morphologie der Myokardbiopsie und ihre klinische Bedeutung.
Z. Kardiol. 71, 787-794 (1982)
- LAKE, C.R., ZIEGLER, M.G., KOPIN, I.J.: Use of plasma norepinephrine for evaluation of sympathetic neuronal function in man.
Life Sci. 18, 1315-1326 (1976)
- LAKE, C.R., ZIEGLER, M.G., COLEMAN, M.D., KOPIN, I.J.: Age-adjusted plasma norepinephrine levels are similar in normotensive and hypertensive subjects.
N. Engl. J. Med. 296, 4, 208-209 (1977)
- LEHMANN, M., KEUL, J., LÜLLGEN, H., JUST, H.: Plasmacatecholamine und Hämodynamik bei gestörter linksventrikulärer Funktion in Ruhe und während Belastung.
Z. Kardiol. 70, 238-244 (1981a)
- LEHMANN, M., KEUL, J., HUBER, G., BACHL, N., SIMON, G.: Alters- und belastungsbedingtes Verhalten der Plasmacatecholamine.
Klin. Wochenschr. 59, 19-25 (1981b)
- LEHMANN, M., KEUL, J.: Die Beziehung der Plasmacatecholamine zur Herzgröße, Förderleistung und zum Füllungsdruck des insuffizienten Herzens.
Herz/Kreislauf 3, 142-148 (1982)
- LIEBAU, G., RIEGGER, A.J.G.; STEILNER, H.: Haemodynamic effects of captopril in patients with congestive heart failure and hypertension.
In: BRUNNER, H.R., GROSS, F. (eds.). Recent advances in hypertension therapy. August (1980)
- LOEWI, O.: Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 189, 239-242 (1921)
- LOWRY, O.H., ROSENBOUGH, N.J., FARR, A.L., RANDALL, R.J.: Protein measurement with the Folin phenol reagent.
J. Biol. Chem. 193, 265-275 (1951)

- LOTOLD, B.E., BOHLER, F.R., DA PRADA, M.: Dynamik von Plasmacatecholaminen und β -Adrenozeptor-Funktionen.
Schweiz. med. Wochenschr. 106, 1735-1738 (1976)
- MANHEM, P., LECEROF, H., HÖKFELT, B.: Plasma catecholamine levels in the coronary sinus, the left renal vein and peripheral vessels in healthy males at rest and during exercise.
Acta Physiol. Scand. 104, 364-369 (1978)
- MATHEW, R.J., HO, B.T., KRALIK, P., TAYLOR, D., SEMCHUK, K., WEINMAN, M., CLAGHORN, J.L.: Catechol-O-methyltransferase and catecholamines in anxiety and relaxation.
Psychiatry Res. 3, 85-91 (1980)
- MAURER, W., MEHREL, H.C., ZEBE, H., OPPERK, D., MÖLLER, J.H., KÖBLER, W.: Freisetzung endogener Katecholamine in den Koronarsinus durch isometrische Belastung und frequente Vorhofstimulation bei koronarer Herzkrankheit.
Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforschung 42, 294-296 (1976)
- MAURER, W., HAUSEN, M., SCHWARZ, F., MEHREL, K.H., KÖBLER, W.: Veränderungen der Katecholaminkonzentrationen im Plasma in Abhängigkeit von der linksventrikulären Funktion in Ruhe und bei Belastung.
Z. Kardiologie 69, 3, 242 (1980)
- MAURER, W., ABLASSER, A., SAGGAU, W., STORCH, H., HAUSEN, M., HELMUS, G., KÖBLER, W.: Veränderungen des myokardialen Katecholaminstoffwechsels und Verhalten der Plasmakatecholamine bei Patienten mit chronischer Aorteninsuffizienz.
Z. Kardiologie 70, 540-546 (1981)
- MC DONALD, L., BAKER, C., BRAY, C., MC DONALD, A., RESTIEUX, N.: Plasma catecholamines after cardiac infarction.
Lancet 2, 1021-1023 (1969)
- MIURA, Y., HANEDA, T., SATO, T., MIYAZAWA, K., SAKUMA, H., KOBAYASHI, K., MINAI, K., SHIRATO, K., HONNA, T., TAKISHIMA, T., YOSHINAGA, K.: Plasma catecholamine levels in the coronary sinus, aorta and femoral vein of subjects undergoing cardiac catheterization at rest and during exercise.
Jpn. Circ. J. 40, 929-934 (1976)
- MÖLLER, T., HOFSCHUSTER, E., KUSS, H.-H., WELTER, D.: A highly sensitive and precise radioenzymatic assay for plasma epinephrine and norepinephrine.
J. Neural Transmission 45, 219-225 (1979)
- NISHIOKA, A., KUBO, S., HIROTA, Y., KAWAMURA, K., TAKATSU, T.: A clinical study on the role of the renin-angiotensin-aldosterone system and catecholamines in chronic congestive heart failure.
Jpn. Heart J. 23, 4, 527-544 (1982)

- OGAWA, K., MATSUMO, T., TSUCHIYA, S., BAN, M., MINAGUCHI, K.: Plasma level of norepinephrine, cyclic AMP and cyclic GMP in essential hypertension. *Jpn. Circ. J.* 45, 654-660 (1981)
- O'NEILL, M.J., PENNOCK, J.L., SEATON, J.F., DORTIMER, A.C., WALDHAUSEN, J.A., HARRISON, T.S.: Regional endogenous plasma catecholamine concentration in pulmonary hypertension. *Surgery* 84, 1, 140-146 (1978)
- PEDERSEN, E.B., CHRISTENSEN, N.J.: Catecholamines in plasma and urine in patients with essential hypertension determined by double-isotope derivative techniques. *Acta med. Scand.* 198, 373-377 (1975)
- PETCH, M.C., NAYLER, W.G.: Concentration of catecholamines in human cardiac muscle. *Br. Heart J.* 41, 340-344 (1979)
- PETTERSON, J., HUSSI, E., JÄNNE, J.: Stability of human plasma catecholamines. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 40, 297-303 (1980)
- PEULER, J.D., JOHNSON, G.A.: Simultaneous single isotope radioenzymatic assay of plasma norepinephrine, epinephrine and dopamine. *Life Sci.* 21, 5, 625-636 (1977)
- POOL, P.E., COVELL, J.W., LEVITT, M., GIBB, J., BRAUNWALD, E.: Reduction of cardiac tyrosine hydroxylase activity in experimental congestive heart failure. *Circ. Res.* 20, 349-353 (1967)
- REICHENBACH, D.D., BENDITT, E.P.: Catecholamines and cardiomyopathy: The pathogenesis and potential importance of myofibrillar degeneration. *Human Pathology* 1, 1, 125-150 (1970)
- RIEGGER, A.J.G., HEPP, A., BEYER, J., STEILNER, H., LIEBAU, G., HAYDUK, K., KOCHSIEK, K.: Die pathophysiologische Rolle des Renin-Angiotensinsystems und der sympathischen Aktivität bei schwerer congestiver Cardiomyopathie als periphere Kreislaufregulationsmechanismen. In: *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin.* J.F. Bergmann Verlag München Band 86, 636-639 (1980)
- SAAR, N., GORDON, R.D.: Variability of plasma catecholamine levels: Age, duration of posture and time of day. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 8, 353-358 (1979)
- SAAR, N., BACHMANN, A.W., GORDON, R.D.: Radioenzymatic measurement of norepinephrine, epinephrine and dopamine: Stability, enzymic activity and sensitivity. *Clin. Chem.* 27, 4, 626-628 (1981)

- SASSA, H.: Mechanism of myocardial catecholamine depletion in cardiac hypertrophy and failure in rabbits.
Jpn. Circ. J. 35, 391-403 (1971)
- SCHWARTZ, L., SOLE, M.J., VAUGHAN-NEIL, E.F., HUSSAIN, N.M.: Catecholamines in coronary sinus and peripheral plasma during pacing-induced angina in man.
Circulation 59, 1, 37-43 (1979)
- SEVER, P.S.: Catecholamines in essential hypertension: The present controversy.
In: BIRKENHÄNGER, W.H., FALKE, H.E. (eds.): Circulating catecholamines and blood pressure.
Bunge Scientific Publications, Utrecht 1-10 (1978)
- SOLE, M.J., HUSSAIN, M.N.: A simple specific radioenzymatic assay for the simultaneous measurement of picogram quantities of norepinephrine, epinephrine and dopamine in plasma and tissues.
Biochem. Med. 18, 301-307 (1977)
- SOLE, M.J., KAMBLE, A.B., HUSSAIN, M.N.: A possible change in the rate-limiting step for cardiac norepinephrine synthesis in the cardiomyopathic Syrian hamster.
Circ. Res. 41, 814-817 (1977)
- SOLE, M.J., DROBAC, M., SCHWARTZ, L., HUSSAIN, M.N., VAUGHAN-NEIL, E.F.: The extraction of circulating catecholamines by the lungs in normal man and in patients with pulmonary hypertension.
Circulation 60, 160-163 (1979)
- SPANN, J.F., CHIDSEY, C.A., POOL, P.E., BRAUNWALD, E.: Mechanism of norepinephrine depletion in experimental heart failure produced by aortic constriction in the guinea pig.
Circ. Res. 17, 312-321 (1965)
- THOMAS, J.A., MARKS, B.H.: Plasma norepinephrine in congestive heart failure.
Am. J. Cardiol. 41, 233-243 (1978)
- TURTON, M.B., DEEGAN, T., COULSHED, N.: Plasma catecholamine levels and cardiac rhythm before and after cardiac catheterization.
Br. Heart J. 39, 1307-1311 (1977)
- UDENFRIEND, S.: Fluorescence assay in biology and medicine.
Academic Press, New York (1964)
- VOGEL, J.H.K., JACOBOWITZ, D., CHIDSEY, A.: Distribution of norepinephrine in the failing bovine heart.
Circ. Res. 24, 71-84 (1969)
- VON EULER, U.S.: A specific sympathomimetic ergone in adrenergic nerve fibers (sympathin) and its relations to adrenaline and noradrenaline.
Acty Physiol. Scand. 12, 73-97 (1946)

- VON EULER; U.S.: Identification of the sympathomimetic ergone in adrenergic nerves of cattle (sympathin N) with laevo-noradrenaline.
Acta Physiol. Scand. 16, 63-74 (1948)
- WATSON, R.D.S., PAGE, A.J.F., LITTLER, W.A., JONES, D.H., REID, J.L.: Plasma noradrenaline concentration at different vascular sites during rest and isometric and dynamic exercise.
Clin. Sci. 57, 545-547 (1979)
- ZIEGLER; M.G., LAKE, C.R., KOPIN, I.J.: Plasma noradrenaline increases with age.
Nature 261, 333-335 (1976)

LEBENS LAUF

28.07.1957 : In Heidelberg als Sohn von Kurt und Christine
Krämer geboren

1964 - 1966: Besuch der Volksschule in Asnoes/Dänemark

1966 - 1968: Besuch der Volksschule in Waidhaus/Oberpfalz

1968 - 1971: Besuch des Kepler-Gymnasiums in Weiden/Oberpfalz

1971 - 1977: Besuch des Ortenburg-Gymnasiums in Oberviechtach/
Oberpfalz mit Abiturprüfung

WS 1977/78 -

SS 1983: Studium der Medizin an der Universität Würzburg

12.10.1983: Schriftlicher Teil des 3. Abschnitts der
Ärztlichen Prüfung

19.10.1983: Mündlicher Teil des 3. Abschnitts der
Ärztlichen Prüfung

26.10.1983 Approbation als Arzt

Bernhard Krämer

(Bernhard Krämer)